In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









Orthomyxoviridae

Cours 03ème Année Clinique

2016-2017

Dr Derrar

PLAN

1. NOMENCLATURE

La famille des ***Orthomyxoviridae*** comprend les virus de la grippe humaine et des grippes animales. Il y a des virus apparentés comme le virus Dhori qui est un arbovirus.

La désignation officielle des souches a été définie PUIS ADOPT2E D2FINITIVEMENT EN 1980: **les sérotypes de H et de N** sont inclus **dans un système unitaire** , Il y a maintenant 16 sérotypes ou « types moléculaires » d'hémagglutinine et 9 de neuraminidase.

La famille des *Orthomyxoviridae* contient cinq genre *: Influenzavirus A* (qui correspond au virus grippaux de type A*), Influenzavirus B* (qui correspond au virus grippaux de type B), *Influenzavirus C* (qui correspond au virus grippaux de type C), *Isavirus* et *Thogotovirus*.

2. STRUCTURE ET BIOLOGIE DES VIRUS GRIPPAUX

2.1. Structure

Les virus de la grippe sont des virus à **ARN simple brin de polarité négative** c'est à dire que leur ARN n'est pas infectieux: sa séquence est complémentaire de la séquence qui code les protéines. Le génome de ces virus est **segmenté**. Il existe **trois types** de virus grippaux qui sont répartis en trois genres : les genres *Influenzavirus A, Influenzavirus B* et *Influenzavirus C* que l'on continue de baptiser types A, B et C dans le langage de tous les jours. Les virus A et B sont constitués de **huit segments d'ARN** alors que le virus C lui n'en comporte que sept. **Les virus grippaux sont enveloppés** ce qui les rend sensibles aux détergents et aux solvants des lipides.

La morphologie des virus est variable selon la façon dont ils sont produits. **Les virus A et B comportent deux types de glycoprotéines de surface**. La plus représentée est **l'hémagglutinine** (notée H). Il faut **trois molécules identiques**.
La neuraminidase (notée N) qui est l'autre protéine de surface est organisée en **homotétramère** dont la forme renflée à l'extrémité distale donne aux spicules une allure de champignon ou de parapluie. Ces protéines correspondent aux antigènes externes des virus grippaux.

L'enveloppe virale est constituée des spicules H et N, d'une **bicouche lipidique** et de la **protéine de matrice M1** qui sous-tend l'ensemble. Enchâssée dans la bicouche lipidique empruntée à la cellule lors de la sortie des virions néosynthétisés, **la protéine M2** joue le rôle d'un **canal à ions** dans le cas des virus de type A. Cette protéine est importante pour le bon déroulement du phénomène de fusion et surtout de "démantèlement" de la couche protéique M1 qui est nécessaire à l'entrée complète des nucléocapsides des virus dans les cellules cibles. Une protéine appelée **NB** s'insère dans la bicouche lipidique des virus de type B et sa fonction serait équivalente à celle de la protéine M2 des virus A. Une protéine **CM2** serait également l'homologue, pour les virus de grippe C, de la protéine M2 des virus de type A.

A l'intérieur de la particule virale, **huit ou sept nucléocapsides** de **symétrie hélicoïdale** résultent, chacune, de l'association d'une molécule d'ARN et de nombreuses molécules de **nucléoprotéine ou**

NP. Cette protéine fait partie des antigènes internes et c'est elle qui détermine le type viral A, B ou C dans les réactions sérologiques comme la fixation du complément.

Trois polymérases appelées PA (protéine acide), PB1 (protéine basique 1) et PB2 (protéine basique 2) forment le **complexe réplicase/transcriptase** et sont associées aux nucléocapsides.

Le segment n°8 (pour les virus des grippes A et B) codent deux protéines nommées **ns1 et ns2.**

Tableau + schéma du virus

2.2. Cycle viral:

Le cycle viral débute par **l'attachement du virus** à la surface de la membrane plasmique. Les structures qui jouent le rôle de récepteurs pour les virus grippaux sont des sialoglycolipides ou gangliosides ou des sialoglycoprotéines. **Ce qui est reconnu, c'est l'acide sialique terminal. C'est l'hémagglutinine qui est responsable de l'attachement viral**.

Après l'attachement, la **particule virale est endocytée**. A mesure de la fusion de lysosomes avec la vésicule d'endocytose le pH du contenu s'abaisse.
Lorsque le pH est suffisamment acide (généralement autour de 5.0 ou 5.1), l'hémagglutinine subit un changement de conformation qui peut ainsi rendre possible la fusion entre la membrane endosomale cellulaire et la bicouche lipidique virale. L'entrée du virus est achevée lorsque les nucléocapsides sont relâchées dans le cytoplasme cellulaire. L'inhibition de l'entrée du virus est possible à différents niveaux grâce aux anticorps ou à des substances chimiques.

Une des particularités des virus grippaux parmi les virus à ARN est que **les trois types d'ARN spécifiques du virus** (ARN messager, ARN antigénomique et ARN viral ou génomique) **sont tous synthétisés dans le noyau**.

La transcription primaire du génome en ARNm est catalysée par les **complexes transcriptase/réplicase** emportés par les virions. La réplication du génome ne commence que lorsque les premières synthèses de protéines virales ont eu lieu. **La synthèse des ARNm viraux est amorcée par des fragments d'environ 10 à 13 nucléotides, coiffés empruntés aux ARN pré-messagers cellulaires** et se termine en amont de l'extrémité de l'ARN sur la séquence de 5 à 7 uridines qui servent à la synthèse de la **queue de poly-A synthétisée par bégaiement de la synthèse au niveau de ces résidus**. **Les ARNm sont** donc **des copies incomplètes**.

La traduction se déroule dans le cytoplasme où sont synthétisées les protéines virales. Celles qui subissent des glycosylations comme l'hémagglutinine et la neuraminidase passent dans le réticulum endoplasmique puis par l'appareil de Golgi et le trans-Golgi. C'est ainsi que les glycoprotéines

grippales, enchâssées dans la bicouche lipidique arrivent à la surface cellulaire. Les autres protéines virales arrivent sous la membrane plasmique cellulaire par simple diffusion. les virions se forment par bourgeonnement à la surface de la membrane plasmique.

3 . LA VARIABILITÉ DES VIRUS GRIPPAUX

• **Les cassures (shifts)** sont des changements radicaux de la structure des antigènes de surface (principalement l'hémagglutinine). En fait, le nouveau virus peut être totalement différent du précédent en ce qui concerne les antigènes d'enveloppe. Les cassures antigéniques résultent de **réassortiments du matériel génétique** de virus de sous-types différents qui aboutissent, notamment, au remplacement d'un type d'hémagglutinine par un autre. Cependant, l'antigène nucléoprotéique est conservé et il s'agit toujours d'un virus de **type A**
L'immunité préexistante à ce changement est bien entendu sans effet sur le nouveau virus et c'est à cette occasion que surviennent les pandémies.

• **Les glissements (drifts)** sont des variations **plus discrètes**, **continues** qui n'amènent pas de bouleversement de l'antigène et qui permettent donc de conserver une immunité partielle, au moins à court terme. Les souches nouvelles sont **dominantes** par rapport aux précédentes, c'est-à-dire qu'elles protègent mieux contre celles-ci que les anciennes contre les nouvelles.
Ces phénomènes sont **suivis grâce à la surveillance mondiale** et les informations recueillies sont **utilisées pour la mise au point des vaccins**.
Les glissements antigéniques sont dus aux mutations qui se produisent à **un taux élevé** au moment de la synthèse des ARN viraux.

4. Epidémiologie

Les trois types de grippe ont une importance très inégale : le virus A provoque des maladies graves (**surtout le sous-type A(H3N2)**), trop souvent mortelles chez les **personnes à risques** (personnes âgées de plus de 65 ans notamment), le virus B est en général plus bénin et a une tendance moins marquée à provoquer des épidémies, le virus C est responsable seulement de cas sporadiques.

Le virus A se manifeste sous forme de **pandémies**, d'**épidémies** ou de **cas sporadiques**, avec une "localisation" **saisonnière** très marquée.
Les principaux caractères épidémiologiques de ce virus sont son **haut pouvoir de diffusion**, qui entraîne des **taux de morbidité élevés**, une **mortalité non négligeable**, notamment dans les groupes d'âge les plus avancés, et l'apparition, après la maladie, d'une **immunité solide (contre le même virus)**.
Mais le comportement du virus est surtout marqué par la propriété qu'il présente de pouvoir varier au niveau de ses caractères antigéniques.

5. Clinique chez l'homme :

Le diagnostic clinique de la grippe repose en grande partie sur **la connaissance de la situation épidémiologique**.

5.1. Le tableau clinique classique

Il existe tous les intermédiaires entre le simple rhume et la grippe maligne qui entraîne le décès en quelques jours.
La grippe débute **brutalement** et une de ses caractéristiques est que, contrairement aux autres infections respiratoires virales aiguës, **les symptômes généraux précèdent les symptômes locaux**.
Ainsi le début de la maladie après une courte incubation de 1 à 2 jours seulement se caractérise par une fièvre souvent intense qui atteint quelquefois 40°C accompagnée de myalgies, arthralgies, céphalées avec des malaises. Rapidement, l'atteinte respiratoire se manifeste (le plus souvent) comme une pharyngite accompagnée dans de nombreux cas d'une conjonctivite.
Depuis le pharynx, l'infection grippale gagne de proche en proche l'appareil respiratoire plus profond. Pendant ce temps la fièvre après s'être maintenue élevée baisse transitoirement vers le quatrième jour pour remonter entre le cinquième et le sixième jour pour ensuite diminuer définitivement.
La courbe de température dessine ainsi ce que l'on appelle **le V grippal**. A mesure que l'infection avance les symptômes respiratoires prennent le pas sur les symptômes généraux.

5.2. Les cas de grippe maligne

Rare, cette forme clinique dépend très certainement en grande partie de la virulence de la souche virale. Elle sévit **surtout lors des pandémies**. Elle aboutit à une **insuffisance respiratoire aiguë et mortelle** en quelques jours. L'infection grippale provoque un œdème aigu, massif, diffus et irréversible.

5.3. Les complications de la grippe

Il y a, dans le cas de certaines personnes qui souffrent d'affections préexistantes touchant le coeur, les poumons ou les reins, des complications non infectieuses qui résultent de l'infection grippale. Lors de l'infection grippale, des troubles mineurs sont causés à ces organes et l'équilibre fragile qui existait est rompu**. La grippe n'est qu'un facteur déclenchant de la rupture de cet équilibre**.

Les **surinfections bactériennes** sont **très fréquentes** après une grippe. Elles n'entraînent pas toutes des pathologies sévères. Les germes les plus souvent responsables sont les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques et *Haemophilus influenzae.*

6. Diagnostic :

Le diagnostic de certitude de l'infection grippale repose sur les **examens de laboratoire**. Ces derniers se font surtout dans les laboratoires de virologie des hôpitaux et dans le cadre de la surveillance épidémiologique.

6.1. Sérologie

Les examens sérologiques ne sont **pas d'un grand intérêt pour le diagnostic individuel** car ils sont surtout **rétrospectifs**. Les réactions employées sont la Réaction de Fixation du Complément (RFC) qui permet de diagnostiquer une grippe et de déterminer le type viral en cause A, B ou C,

la Réaction d'Inhibition d'Hémagglutination (IHA) qui permet de déterminer le type, le sous-type et le variant
du virus grippal.
Les réactions immuno-enzymatiques sont les plus utilisées (ELISA) au sein des examens sérologiques.

6.2. Diagnostic direct :

Parmi les méthodes les plus sensibles est l'isolement du virus sur culture cellulaire puis sa détection par agglutination et son identification complète par IHA.
Certaines techniques de détection du génome telle que la RT-PCR sont aussi, sinon plus sensibles.
Il est toujours préférable de faire une détection directe des **antigènes grippaux**. Celle-ci permet de fournir une réponse rapide au médecin-préleveur et revêt un véritable intérêt pour le patient et son entourage.
Il y a deux méthodes de mise en évidence directe des antigènes grippaux: la méthode immunoenzymatique dite ELISA et la méthode par immunofluorescence.

Les techniques de biologie moléculaire permettent le typage et sous-typage des virus grippaux. Le séquençage peut également être effectué (surveillance et recherche)

7. Traitement :

7.1. Etiologique

Il repose d'une part sur l'utilisation d'antiviraux efficaces, l'**amantadine** et la **rimantadine**, mais dont l'usage est difficile en thérapeutique. Ces antiviraux agissent, aux concentrations pharmacologiques, **sur la protéine M2** ce qui explique **qu'ils ne sont actifs que sur les virus grippaux appartenant au type A**.

Le traitement étiologique repose d'autre part sur une nouvelle classe d'inhibiteurs, les **inhibiteurs de la neuraminidase**, qui n'ont pas encore trouvé leur place dans l'arsenal thérapeutique contre la grippe saisonnière, l'**oseltamivir** (Tamiflu®) et le **zanamivir** (Relenza®*).*
Ces deux molécules inhibitrices de la neuraminidase virale sont actives sur les virus des grippes A et B.

7.2. Symptomatique:

Le traitement de la grippe saisonnière est, donc toujours, essentiellement symptomatique et repose sur les antipyrétiques tels que l'aspirine et le paracétamol.
Parmi les autres classes de médicaments utilisés lors de grippe, il y a les antitussifs. Il faut prescrire des antibiotiques mais seulement quand la surinfection est établie et pas avant en prévention.
Dans le cas de grippe sévère ou maligne, il convient de lutter contre l'œdème pulmonaire, l'hypoxie et l'insuffisance circulatoire.

8. Prophylaxie (Vaccination)

Il y a deux types de vaccin en Algérie ; les **vaccins fragmentés** et les **vaccins sous-unitaires**.
Dans les deux cas, ils sont constitués de **virus inactivé**. Aujourd'hui, le degré de pureté des vaccins est si grand que les réactions allergiques à des constituants indésirables sont devenues extrêmement rares.
Les contre-indications, si elles existent, sont limitées alors que la protection par la vaccination est **très fortement recommandée aux personnes à risques**.
Il existe des vaccins adjuvés.
La protection induite par le vaccin actuel qui s'administre en une seule injection, intramusculaire de préférence, apparaît entre 12 et 15 jours après l'injection. Ce sont les anticorps dirigés principalement contre l'hémagglutinine qui nous protègent de l'infection. Leur taux diminuerait fortement après 8 à 9 mois chez les personnes très âgées et pourrait alors descendre au-dessous du taux protecteur.

Comme la période recommandée de vaccination en Algérie se situe en octobre, la décroissance des anticorps sériques vaccinaux ne se produirait qu'en juin ou juillet chez ces personnes.
Le vaccin permet chaque année de réduire très fortement les complications de la grippe avec ses cortèges d'hospitalisations et par voie de conséquence le nombre de décès dus à cette pathologie.

Le **vaccin anti-grippal humain** contient, actuellement, **trois souches** de virus grippaux: une souche de **virus A(H1N1)**, une souche de **virus A(H3N2)** et une souche de **virus B** (les trois types ou sous-types aujourd'hui en circulation chez l'homme).